

Décision n°2024.0137/DC/SEM du 23 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité **TALVEY (talquetamab)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 mai 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **TALVEY (talquetamab)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG pour la spécialité **TALVEY (talquetamab)**, reçue le 18 mars 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 mars 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 2 avril 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 mai 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **TALVEY (talquetamab)**, dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire JANSSEN CILAG a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le myélome multiple est encore considéré comme incurable car les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps et que le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018. En outre, le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, de complications neurologiques compressives et de complications infectieuses.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où TECVAYLI (teclistamab), ELREXFIO (elranatamab) et ABECMA (idecabta-gene vicleucel) sont indiqués au même stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge par l'assurance maladie, et accessibles en pratique courante en France à la date de l'évaluation. Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet

de la demande d'accès précoce. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ne peut pas être considéré comme un traitement approprié du fait de sa non-disponibilité en France.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.
- TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible d'être innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données cliniques issues de l'étude de phase I/II Monumental-1 sont peu robustes et ne permettent pas d'étayer l'apport thérapeutique du produit. En effet, ces données sont non comparatives. De plus, ces données ne permettent pas d'écarter une possible perte de chance par rapport aux alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique en l'absence de données comparant TALVEY (talquetamab) avec ces alternatives. Le profil de tolérance est particulièrement marqué par une toxicité cutanéomuqueuse, fréquente et handicapante pour les patients (dysgueusie, sécheresse et exfoliation cutanée), ce qui ne semble pas être le cas des alternatives disponibles. TALVEY (talquetamab) possède un plan de développement adapté avec des études de phase III dans des lignes antérieures de traitement, mais qui ne permettront pas de lever les incertitudes sur l'apport de talquetamab par rapport aux alternatives disponibles dans l'indication revendiquée. En conséquence, TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert dans l'indication concernée.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 mai 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

talquetamab

TALVEY 2 mg/ml et
40 mg/ml,

solution injectable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mai 2024

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

- le myélome multiple est encore considéré comme incurable, les patients alternant rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps ;
- le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018 ;
- le myélome peut être responsable notamment d'une maladie osseuse douloureuse, de complications neurologiques compressives, de complications infectieuses.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où TECVAYLI (teclistamab), ELREXFIO (elranatamab) et ABECMA (idecabtagene vicleucel) sont indiqués au même stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge par l'assurance maladie, et accessibles en pratique courante en France à la date de l'évaluation. Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ne peut pas être considéré comme un traitement approprié du fait de sa non-disponibilité en France.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque qu'il existe des traitements appropriés.

TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données cliniques issues de l'étude de phase I/II Monumental-1 sont peu robustes et ne permettent pas d'étayer l'apport thérapeutique du produit ; en effet, il s'agit de données non comparatives. De plus, ces données ne permettent pas d'écarter une possible perte de chance par rapport aux alternatives disponibles, en l'absence de donnée comparant TALVEY (talquetamab) avec les alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique. Le profil de tolérance est particulièrement marqué par une toxicité cutanéomuqueuse, fréquente et handicapante pour les patients [dysgueusie, sécheresse et exfoliation cutanées], ce qui ne semble pas être le cas avec les alternatives.
- TALVEY (talquetamab) possède un plan de développement adapté avec des études de phase III dans des lignes antérieures de traitement, mais qui ne permettront pas de lever les incertitudes sur l'apport de talquetamab par rapport aux alternatives disponibles dans l'indication revendiquée ;
- TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude Monumental-1	10
3.2.2 Comparaison indirecte aux cohortes LocoMMotion et MoMMent	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	- Indication de l'AMM : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » - Indication sollicitée par le laboratoire pour l'accès précoce post-AMM : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	talquetamab (code ATC : L01FX29) TALVEY 2 mg/ml, solution injectable – Flacon de 1,5 mL (CIP : 34009 550 971 6 7) TALVEY 40 mg/ml, solution injectable – Flacon de 1 mL (CIP : 34009 550 971 7 4)
Laboratoire	Janssen-Cilag
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21/08/2023 AMM conditionnelle Engagement du laboratoire à déposer le rapport final de l'étude Monumental-1 et des résultats de l'étude Monumental-3
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance - Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier - Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang - Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers - Médicament orphelin (20/08/2021) - Statut PRIME de l'EMA (29/01/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	TALVEY doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et la toxicité neurologique, dont le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>, ICANS). Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TALVEY durant la période d'escalade de dose.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	TALVEY doit être administré par voie sous-cutanée selon un schéma posologique hebdomadaire ou toutes les 2 semaines. Les patients qui ont reçu talquetamab selon le schéma posologique de 0,4 mg/kg une fois par semaine et qui ont atteint une réponse clinique adéquate confirmée par au moins deux évaluations consécutives de la maladie peuvent être éligibles à un schéma posologique de 0,8 mg/kg toutes les deux semaines.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique de type IgG4-PAA dirigé contre le GPRC5D et le récepteur CD3 sur les lymphocytes T.
Mécanisme d'action	Le talquetamab favorise une cytotoxicité médiée par les lymphocytes T en redirigeant les lymphocytes T exprimant CD3 vers les cellules exprimant GPRC5D. Cela conduit à l'activation des lymphocytes T et induit ainsi une lyse des cellules exprimant GPRC5D, grâce à la sécrétion de perforine et de diverses granzymes stockées dans les vésicules sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques. Sur la base de l'expression de GPRC5D sur les cellules plasmiques avec une expression minimale ou nulle détectée sur les lymphocytes B et les précurseurs des lymphocytes B, le talquetamab cible particulièrement les cellules du myélome multiple.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Europe : la prise en charge est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Belgique, l'Espagne et l'Italie ; talquetamab est pris en charge en Allemagne. Etats-Unis : le libellé d'AMM est plus restreint que le libellé d'AMM retenu par l'EMA car positionne talquetamab après au moins 4 lignes de traitements antérieurs : « <i>treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date de l'avis : 15 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération tumorale de plasmocytes clonaux envahissant la moelle osseuse et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière

ou de la queue de cheval). Plus rarement, les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, **le traitement de 1ère ligne** est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP)². Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1ère ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant des corticoïdes avec un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan³.

En cas de rechute ou de progression après un 1er traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone. Les traitements de 2ème ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone². Plus récemment, la spécialité EMPLICITI (élotuzumab) a obtenu une AMM « en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide) :

- IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire

¹ Institut national du cancer. Le myélome multiple : points clés. MAJ le 02/06/2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

² Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

³ Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité DARZALEX (daratumumab) des 22/04/2020 et du 09/03/2022

considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures ;

- FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD.
- DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1ère ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.
- SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et n'ayant pas reçu antérieurement DARZALEX (daratumumab).

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les traitements antérieurement reçus, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie. Les recommandations américaines de 2024 du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁴ préconisent :

- chez les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs dont un IMiD, un IP et un anti-CD38 :
- ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (B-cell maturation antigen) ;
- ELREXFIO (elranatamab) ainsi que TECVAYLI (teclistamab), anticorps bispécifique ciblant également le BCMA ;
- en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38 : l'association selinexor (NEXPOVIO)/ dexaméthasone.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation à savoir « pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » sont listés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Car-T Cells				
ABECMA (idecabtagene vicleucel)	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au	21/06/2023	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique

⁴ NCCN. Multiple myeloma. Version 2.2024. 01/11/2023

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Bristol-Myers Squibb	moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.			

Anticorps bispécifique

TECVAYLI (teclis-tamab) Janssen-Cilag	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
ELREXFIO (elra-natamab) Pfizer	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	24/04/2024	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

A noter que :

- la spécialité **CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)** n'est plus prise en charge en France au titre de son accès précoce depuis le 23/05/2023 dans le cadre de l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »⁵.
- la spécialité **ABECMA (idecabtagene vicleucel)** est actuellement disponible en accès précoce post-AMM dans l'indication « dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »⁶ ;
- la spécialité **TECVAYLI (teclistamab)** est actuellement disponible en accès précoce post-AMM dans l'indication : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options

⁵ Arrêté du 23 mai 2023 relatif à l'arrêt de la prise en charge précoce de spécialités pharmaceutiques au titre de l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

⁶ Décision n°2023.0042/DC/SEM du 9 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA. Renouvellement tacite en date du 21 février 2024.

thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »⁷ ;

- la spécialité **ELREXFIO (elranatamab)** est actuellement disponible en accès précoce post-AMM dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »⁸.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin), anticorps monoclonal humain conjugué à un agent cytotoxique ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». La Commission de la transparence, dans son avis du 25 octobre 2023 a octroyé un SMR insuffisant⁹.
- En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, selinexor et CAR T cell, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et le melphalan flufenamide ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.
- La spécialité NEXPOVIO (selinexor) a obtenu un SMR faible et une ASMR V par la Commission de la Transparence le 19/04/2023 dans des lignes de traitement antérieures par rapport à la présente demande, à savoir « dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement ».

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁷ Décision n°2023.0313/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI.

⁸ Décision n°2024.0080/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ELREXFIO (elranatamab)

⁹ Avis de la HAS du 25/10/2023 relatif à BLENREP (belantamab mafodotin). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - BLENREP \(belantamab mafodotin\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/2023-10-25-blenrep-belantamab-mafodotin-myelome-multiple)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TALVEY (talquetamab) repose sur une **étude de phase I/II Monumental-1**, multi-cohortes, non comparative, réalisée chez 501 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois lignes antérieures de traitement dont au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte entre les patients de l'étude Monumental-1 (cohortes A et C) et ceux de deux cohortes prospectives de patients (Locomotion et Momment), visant à comparer l'efficacité du talquetamab par rapport au choix du clinicien pour le traitement des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire et exposés à une triple classe, via une pondération inverse sur score de propension.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude Monumental-1

Présentation type pour essai clinique comparatif

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, multi-cohorte, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse globale obtenu avec un traitement par talquetamab chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ou intolérant aux traitements (les lignes antérieures de traitement devaient inclure au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38). Cette étude se composait :

- d'une phase 1 d'escalade de doses puis d'expansion ayant permis l'identification de deux schémas posologiques administrés en sous-cutanée (0,4 mg/kg hebdomadaire, et 0,8 mg/kg tous les 15 jours) ;
 - d'une phase 2 avec trois cohortes distinctes, incluant des patients de la phase 1 (ceux ayant reçu le traitement à la dose finalement retenue pour la phase 2) et de nouveaux patients.
- ➔ **Cohortes A et C** : patients naïfs de tout traitement de redirection des lymphocytes T (CAR-T ou anticorps bispécifiques)
- ➔ **Cohorte B** : patients pré-exposés à un traitement de redirection des lymphocytes T (CAR-T ou anticorps bispécifiques).

L'étude a débuté le 03/01/2018 (1^{er} patient inclus dans la phase 1), s'est prolongée dans la phase 2 à partir du 08/02/2021 (1^{er} patient inclus dans cette phase), et l'analyse principale a eu lieu le 16/05/2022.

Une analyse de suivi a été réalisée avec un gel de base en date du 17/01/2023.

Traitements reçus

La **cohorte A** a compté 143 patients (21 inclus de la phase 1, et 122 inclus à partir de la phase 2) ; tous recevaient talquetamab par voie sous-cutanée à la dose de 0,4 mg/kg toutes les semaines.

La **cohorte C** a compté 145 patients (36 inclus de la phase 1, et 109 inclus à partir de la phase 2) ; tous recevaient talquetamab par voie sous-cutanée à la dose de 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les patients étaient traités par talquetamab jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, un retrait de consentement, le décès du patient ou la fin de l'étude (2 ans après la date de la première dose administrée).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients des 2 cohortes de patients sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients des cohortes A et C à l'inclusion - étude Monumental-1

	Cohorte A (N = 143) 0,4 mg/kg hebdo.	Cohorte C (N = 145) 0,8 mg/kg/15 j
Age, ans		
Médiane (min-max)	67,0 (46-86)	67,0 (38-84)
Sexe, n (%)		
Homme	78 (54,5)	83 (57,2)
Femme	65 (45,5)	62 (42,8)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	44 (30,8)	56 (38,6)
1	86 (60,1)	81 (55,9)
2	13 (9,1)	8 (5,5)
Délai entre le diagnostic du myélome multiple et la première dose (années)		
Médiane (min-max)	6,69 (1,4-20,8)	6,38 (0,8-25,4)
Maladie extra-médullaire*, n (%)		
Oui	33 (23,1)	39 (26,9)
Non	110 (76,9)	106 (73,1)
Lignes de traitement antérieures		
Médiane (Min – Max)	5 (2 – 13)	5 (2 -17)
Statut d'exposition aux traitements, n (%)		
Triple-classe exposés (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)	143 (100)	145 (100)
Penta-exposés (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	105 (73,4)	101 (69,7)
Statut réfractaire aux traitements, n (%)		
Triple-classe réfractaires (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)	106 (74,1)	100 (69)
Penta-réfractaires (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	42 (29,4)	34 (23,4)
Réfractaires à la dernière ligne de traitement	134 (93,7)	137 (94,5)

* défini comme la présence d'au moins un plasmocytome extra-médullaire

L'âge médian des patients était de 67 ans, avec une légère majorité d'hommes (55,3 %). Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était d'environ 6 ans et demi.

Il est à noter que l'ensemble des patients étaient tri-exposés (un IMiD, un IP et un anti-CD38) et qu'une majorité étaient tri-réfractaires (74,1% dans la cohorte A et 69% dans la cohorte C).

L'indication sollicitée précise que les patients doivent être en rechute et réfractaires à la dernière ligne de traitement. Dans l'étude, la quasi-totalité des patients étaient réfractaire au dernier traitement, avec respectivement 93,7% et 94,5% de l'effectif concerné.

De plus, 113 patients (79%) de la cohorte A et 114 patients (78,6%) de la cohorte C avaient reçu précédemment une greffe, majoritairement autologue.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (TRG)¹⁰ évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères IMWG de 2016¹¹.

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient notamment la durée et le délai de la réponse, le taux de très bonne réponse partielle (VGPR), le délai de la réponse, le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale, la survie sans progression et la survie globale.

Résultats sur le critère de jugement principal

➔ Analyse principale (gel de la base au 16/05/2022)

La durée médiane de suivi était respectivement de 11,0 mois [0,5 ; 26,1] pour la cohorte A, et de 5,1 mois [0,2 ; 17,9] pour la cohorte C (cette durée inclut le suivi en phase 1 et en phase 2). Les résultats concernant le TRG sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal TRG lors de l'analyse principale - étude Monumental-1

	Cohorte A (N = 143) 0,4 mg/kg hebdo.	Cohorte C (N = 145) 0,8 mg/kg/15 j
Durée médiane d'exposition au traitement (mois)	6,9 [< 0,1 ; 25,3]	3,7 [< 0,1 ; 17,9]
Taux de réponse globale évalué par un CRI % [IC _{95%}]	72,7 [64,7 ; 79,8]	55,2 [46,7 ; 63,4]
Réponse complète stringente (sCR)	24 (16,8%)	13 (9,0%)
Réponse complète (CR)	17 (11,9%)	10 (6,9%)
Très bonne réponse partielle (VGPR)	42 (29,4%)	33 (22,8%)
Réponse partielle (PR)	21 (14,7%)	24 (16,6%)

A la date du 16/05/2022, 48 patients (33,6%) de la cohorte A et 91 patients (62,8%) de la cohorte C étaient encore traités. La principale raison d'arrêt était la progression de la maladie.

A titre informatif, parmi les 51 patients de la cohorte B, pré-exposés à un traitement de redirection des lymphocytes T (thérapies cellulaires ou anticorps bispécifiques), le TRG a été de 58,8% (IC_{95%} : [44,2% ; 72,4%]) dont 21,6% de RC ou mieux, avec un suivi médian de 8,2 mois (1,0 ; 21,4).

¹⁰ Correspond à la proportion de patients ayant eu une réponse partielle (PR) ou mieux (réponse complète stringente (sCR), très bonnes réponse partielle (VGPR) ou une réponse complète (CR)), selon les critères IMWG, pendant ou après le traitement de l'étude mais avant le début du traitement ultérieur.

¹¹ International Myeloma Working Group.

→ Analyse de suivi (gel de la base au 17/01/2023)

A la date du 17/01/2023, la durée médiane de suivi était de 18,8 mois pour la cohorte A et de 12,7 mois pour la cohorte C.

A cette même date, 33 patients (23,1%) de la cohorte A et 60 patients (41,4%) de la cohorte C étaient encore traités. La cause principale d'arrêt de traitement était la progression de la maladie.

Le TRG évalué par un CRI a été :

- Pour la cohorte A : **74,1% (IC_{95%} : [66,1% ; 81,1%])** dont 33,6% de RC ou mieux.
- Pour la cohorte C : **71,7% (IC_{95%} : [63,7% ; 78,9%])** dont 38,6% de RC ou mieux.

Au total, 83 patients (58%) de la cohorte A et 57 patients (39,3%) de la cohorte C ont reçu un **traitement ultérieur** du myélome multiple : dexaméthasone (respectivement 41,3% et 16,6%), cyclophosphamide (24,5% et 11,7%), pomalidomide (15,4% et 7,6%), carfilzomib (14,7% et 6,9%), radiothérapie (14,7% et 6,9%), cisplatine (7% et 6,2%), etoposide (7% et 6,2%), et teclistamab (7,7% et 5,5%)

Respectivement 8,4% et 6,3% des patients des cohortes A et C ont reçu un traitement par CAR-T après talquetamab.

Résultats sur les critères de jugement secondaire exploratoires

A titre informatif, en date du 17/01/2023 :

- la médiane de durée de réponse a été de 9,5 mois dans la cohorte A (donnée non encore mature pour la cohorte C) ;
- le délai médian de réponse (PR ou mieux) a été de 1,2 mois dans la cohorte A et de 1,3 mois pour la cohorte C ;
- la médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude Monumental-1 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-30¹², EQ-5D-5L¹³ et l'Echelle d'Impression Globale de sévérité (PGIS)¹⁴. Néanmoins, s'agissant d'une étude non comparative, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

3.2.2 Comparaison indirecte aux cohortes LocoMMotion et MoMMent

L'objectif de cette comparaison indirecte était de comparer l'efficacité du talquetamab à celle du choix du clinicien termes de taux de réponse globale (TRG), de réponse complète (RC), de très bonne réponse partielle (VGPR), durée de réponse (DOR), survie sans progression, délai jusqu'au changement de traitement (TTNT), et survie globale.

¹² Auto-questionnaire développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer composé de 30 questions évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (notamment sur les plans fonctionnel et symptomatique).

¹³ Echelle de qualité de vie non spécifique évaluant la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'anxiété/la dépression.

¹⁴ Echelle d'impression globale de sévérité en 7 points évaluant la douleur ressentie par le patient.

Méthode et résultats

Afin d'atténuer l'impact de l'hétérogénéité entre les sources de données, une comparaison indirecte par pondération inverse sur score de propension (IPTW) des données individuelles a été réalisée.

Elle s'est appuyée sur les données d'efficacité individuelles agrégées des patients de l'étude de phase I/II Monumental-1 (talquetamab) et sur les données individuelles des patients de deux cohortes regroupées, LocoMMotion¹⁵ et MoMMent¹⁶.

Les deux études de cohorte prospectives retenues pour cette analyse sont donc :

- Cohorte LocoMMotion : cohorte observationnelle sur 76 sites de 9 pays européens et USA, de malades avec myélome multiple ayant reçu ≥ 3 lignes et au moins un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38 et ayant un score ECOG 0 ou 1
- Cohorte MoMMent : cohorte identique à LocoMMotion, sur 51 sites européens.

La comparaison des critères d'inclusion a révélé une hétérogénéité entre les populations de Monumental-1 et de LocoMMotion/MoMMent, notamment concernant l'âge, le sexe, le risque cytogénétique et le score ECOG.

Les modificateurs d'effet retenus sont nombreux, bien qu'ignorant le risque cytogénétique du fait d'une forte proportion de données manquantes chez les contrôles (44,1%) ou l'ethnie.

Résultats et discussion

Des différences significatives en survie sans progression et survie globale sont observées en faveur du groupe traité par talquetamab versus le choix des investigateurs. Néanmoins, ces comparaisons présentent de nombreuses limites qui sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats :

- le regroupement de données (traités comme contrôles) venant de sources différentes,
- le choix des comparateurs de vie réelle, très divers, sans données sur TECVAYLI ou ELREXFIO,
- les données limitées ne permettant pas la prise en compte de certains critères importants, notamment le risque cytogénétique ou le nombre de neutrophiles, pouvant entraîner un biais de confusion,
- l'existence de différences résiduelles sur les modificateurs d'effet mesurés ($SMD > 0.10$),
- l'existence de biais de confusion sur des facteurs non mesurés ne pouvant être écartée,
- les critères multiples enfin, sans contrôle de risque d'erreur.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte dont les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

➔ Etude Monumetal-1

Les données de tolérance sont issues des cohortes A et C (gel de base en date du 17/01/2023).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été notamment :

¹⁵ Mateos et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376.

¹⁶ Rücker, F. G. et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia* 2022;36:90-99

- un syndrome de relargage des cytokines (SRC) : 113 patients (79,0%) de la cohorte A, et 108 patients (74,5%) de la cohorte C ;
- une dysgueusie : respectivement 72 (50,3%) et 71 (49,0%) patients ;
- une anémie : respectivement 64 (44,8%) et 66 (45,5%) patients ;
- une perte de poids : respectivement 59 (41,3%) et 60 (41,4%) patients ;
- une exfoliation cutanée : respectivement 40 (28,0%) et 58 (40,0%) patients ;
- une sécheresse cutanée : respectivement 32 (22,4%) et 48 (33,1%) patients.

Des **EI graves** ont été notés chez :

- 76 patients (53,1%) de la cohorte A, dont le plus fréquent était le SRC (n=24 ; 16,8%) ;
- 70 patients (48,3%) de la cohorte C, dont le plus fréquent était le SRC (n=15 ; 10,3%) ;

Des **EI de grade 3 ou 4** ont été rapportés chez 111 patients (77,6%) de la cohorte A et 113 patients (77,9%) de la cohorte C, de type hématotoxicité pour plus de 10% des cas.

Sept patients (4,9%) de la cohorte A et 12 patients (8,3%) de la cohorte C ont rapporté un EI ayant conduit à un arrêt du traitement :

- Pour la cohorte A, notamment : 2 cas d'ICANS¹⁷, 2 cas d'exfoliation cutanée, un cas de perte de poids, un sepsis fongique, une pneumonie ;
- Pour la cohorte C, notamment : 2 cas de dysgueusie, une ataxie, une dermatite exfoliative généralisée, une sécheresse cutanée, un SRC.

Au total, 48 patients de la cohorte A et 33 patients de la cohorte C sont décédés au cours de l'étude. Pour respectivement 6 (4,2%) et 5 (3,4%) d'entre eux, le décès faisait suite à un EI, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. La progression de la maladie était la cause principale (respectivement 28 et 25 cas).

Les **EI d'intérêt particulier** sont :

- le **SRC** : il a concerné 113 patients (79,0%) tout grade confondu, 3 patients (grade 3) et n'a pas entraîné d'interruption de traitement dans la cohorte A, et 108 patients (74,5%) tout grade confondu, 1 patient (grade 3), et un cas d'interruption de traitement pour la cohorte C ;
- la **neurotoxicité** : elle a concerné 44 patients (30,8%), 2 patients ont présenté un ICANS de grade 3 dans la cohorte A ; 43 patients (29,7%), avec 4 patients ayant présenté un ICANS dans la cohorte C. La neurotoxicité était majoritairement de grade 1 ou 2 ;
- les **infections** : au moins une infection survenue au cours du traitement, quel que soit le grade, a été signalée chez 84 patients (58,7%) dans la cohorte A, dont 28 patients avec un grade 3 ou 4, et chez 96 patients (66,2%) dont 21 patients avec un grade 3 ou 4 dans la cohorte C.

Le résumé des risques du PGR de TALVEY (talquetamab) (version 2.1, 17/01/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Syndrome de relargage des cytokines (CRS) – Toxicité neurologique, incluant le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) – Infections graves
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Sécurité à long-terme – Sécurité chez les patients ayant préalablement reçu un traitement par thérapie cellulaire (CAR-T)

¹⁷ Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Il s'agit d'une complication spécifique la plus fréquente après réinjection de cellules CAR-T.

3.4 Modification du parcours de soins

TALVEY (talquetamab) doit être administré par voie sous-cutanée selon un schéma posologique hebdomadaire ou toutes les 2 semaines.

Comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, en raison du risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC), il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de TALVEY (talquetamab), schéma qui dure normalement 5 jours.

En l'absence de données permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les données issues du rapport final de l'étude Monumental-1, ainsi que les résultats de l'étude Monumental-3.

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myélome multiple en rechute		
Monumental-3 (NCT05455320)	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif est de comparer l'efficacité de talquetamab en association au daratumumab ou en association au daratumumab et au pomalidomide par rapport au daratumumab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (DPd) chez les patients atteints d'un myélome multiple à partir de la première rechute.	2026
Monumental-6 (NCT06208150)	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif est de comparer l'efficacité de talquetamab en association au pomalidomide ou en association au teclistamab par rapport au choix de l'investigateur (association élotuzumab, pomalidomide et dexaméthasone (EPd) ou pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone (PVd)) chez les patients atteints d'un myélome multiple à partir de la première rechute et pré-exposés à un anticorps anti-CD38 et au lénalidomide.	2027

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez des patients inéligibles à la greffe		
Majestec-7 (NCT05552222)	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif est de comparer l'efficacité de teclistamab en association au daratumumab et au lénalidomide (TecDR) ou de talquetamab en association au daratumumab et au lénalidomide (TalDR) par rapport au daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (DRd) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à une transplantation autologue de cellules souches.	2029

4. Discussion

L'examen de la spécialité TALVEY (talquetamab) dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 1/2 non comparative (étude Monumental-1).

Au total, 143 patients de la cohorte A (21 issus de la phase d'escalade de doses et 122 inclus à partir de la phase 2) et 145 patients de la cohorte C (dont 36 issus de la phase 1) ont reçu talquetamab par voie sous-cutanée selon deux schémas posologiques différents. Il est à noter que l'ensemble des patients étaient tri-exposés (immunomodulateur IMiD, inhibiteur du protéasome IP et anti-CD38), et qu'une majorité d'entre eux (73,4% dans la cohorte A et 69,7% dans la cohorte C) étaient penta-exposés. La quasi-totalité des patients (93,7% et 94,5%) étaient réfractaire à la dernière ligne de traitement. Environ 80 % des patients avaient reçu une greffe antérieure.

A la date du 15 mai 2022, le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité de relecture indépendant a été de 72,7% (IC_{95%} : [64,7% ; 79,8%]) dans la cohorte A [suivi médian de 11 mois], et de 55,2% (IC_{95%} : [64,7% ; 79,8%]) dans la cohorte C [suivi médian de 5,1 mois], dont respectivement 28,7% et 15,9% de réponse complète ou plus. Avec un suivi plus long (durée médiane respective de 18,8 et 12,7 mois), ce taux a été de 74,1% (IC_{95%} : [66,1% ; 81,1%]) pour la cohorte A et de 71,7% (IC_{95%} : [63,7% ; 78,9%]) pour la cohorte C.

La portée des résultats est limitée par l'impossibilité de tirer de conclusions sur la quantité d'effet du traitement en l'absence de comparateur. Une comparaison indirecte avec des cohortes prospectives de patients (étude LocoMMotion et MoMMent) a été réalisée, sans conclusion formelle du fait de limites méthodologiques importantes.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait du schéma de l'étude (non comparative).

Dans l'étude Monumental-1, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été notamment un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (respectivement 79,0% dans la cohorte A et 74,5% dans la cohorte C), une dysgueusie (environ 50% des patients), une anémie (environ 45% des patients), une perte de poids (environ 40% des patients), une exfoliation cutanée (respectivement 28% et 40%) et une sécheresse cutanée (respectivement 22,4% et 33,1%). Des EI graves ont été signalés chez 146 patients au total, dont le plus fréquent était le SRC. Au total, 7 patients (4,9%) de la cohorte A et 12 patients (8,3%) de la cohorte C ont rapporté un EI ayant conduit à un arrêt du traitement.

Les EI d'intérêt particulier sont le SRC, la neurotoxicité et les infections. Il est à noter que cette spécialité possède une toxicité cutanéomuqueuse, fréquente et handicapante, que ne semblent pas induire les thérapies anti-BCMA.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase I/II non comparative ne permettant pas de tirer des conclusions robustes sur l'apport thérapeutique de talquetamab par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicitée pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de TALVEY (talquetamab) reste donc à définir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TALVEY (talquetamab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

- le myélome multiple est encore considéré comme incurable, les patients alternant rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps ;
- le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018 ;
- le myélome peut être responsable notamment d'une maladie osseuse douloureuse, de complications neurologiques compressives, de complications infectieuses.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où TECVAYLI (teclistamab), ELREXFIO (elranatamab) et ABECMA (idecabtagene vicleucel) sont indiqués au même stade de la stratégie thérapeutique, pris en charge par l'assurance maladie, et accessibles en pratique courante en France à la date de l'évaluation. Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ne peut pas être considéré comme un traitement approprié du fait de sa non-disponibilité en France.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque qu'il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données cliniques issues de l'étude de phase I/II Monumental-1 sont peu robustes et ne permettent pas d'étayer l'apport thérapeutique du produit ; en effet, il s'agit de données non comparatives. De plus, ces données ne permettent pas d'écarter une possible perte de chance par rapport aux alternatives disponibles, en l'absence de donnée comparant TALVEY (talquetamab) avec les alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique. Le profil de tolérance est particulièrement marqué

par une toxicité cutanéomuqueuse, fréquente et handicapante pour les patients [dysgueusie, sécheresse et exfoliation cutanées], ce qui ne semble pas être le cas avec les alternatives.

- TALVEY (talquetamab) possède un plan de développement adapté avec des études de phase III dans des lignes antérieures de traitement, mais qui ne permettront pas de lever les incertitudes sur l'apport de talquetamab par rapport aux alternatives disponibles dans l'indication revendiquée ;
- TALVEY (talquetamab) n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TALVEY (talquetamab) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.